

Franz J. Schneider

Effekte ausgewählter Neurotoxine auf Funktion und Struktur des Gehirns als „Generator und Rezeptor“ im (Leistungs-)Sport

Ergänzungen zum 7. und letzten Teil der Beitragsserie „Zur Bedeutung der Ernährung für das Gehirn“

1. Toxikologische Grundlagen

Toxische Wirkungen sind abhängig von der Dosis, der Dauer der Einwirkung und dem Einwirkort (lokal an der Haut, den Atemwegen oder systemisch im Organismus). Nach Einwirken einer gegebenen Dosis – d.h. bei chronischer Einwirkung einer (auch geringen) Konzentration multipliziert mit der Einwirkungszeit abzüglich der Ausscheidungsmenge – treten Krankheitszeichen auf, die zwar charakteristisch sind, jedoch von der Vorschädigung und der individuellen Giftverarbeitung abhängen (u.a. Dauderer, 1990ff.; Fent, 2003).

Summationsgifte führen im Unterschied zu Konzentrationsgiften (hier steigt die Stärke der Wirkung mit zunehmender Anzahl besetzter Rezeptoren) zu einer irreversiblen Veränderung, die ihrerseits auf nicht umkehrbaren Prozessen am Rezeptor beruht (Fent, 2003). Wird in den Organismus gleichzeitig mehr als ein Fremdstoff (mit neurotoxischen Eigenschaften) aufgenommen, kann bei geeigneter Kombination eine Wechselwirkung auftreten. Diese führt zu einer qualitativen und quantitativen Änderung der ursprünglichen Wirkung einer Fremdstoffsubstanz (Freundt, 1998). Biologische Faktoren wie die genetische Prädisposition, Diät oder jahreszeitlich bedingte physiologische Änderungen wirken sich auch auf die Empfindlichkeit gegenüber Umweltchemikalien aus (Fent, 2003).

Organismen können eine gewisse Schadstoff-Toleranz erwerben. Die Adaptation geht u.a. auf die Bildung des schwermetallbindenden Proteins Metallothionein in Leber und Niere zurück. Auch eine gegenteilige Reaktion, d.h. eine reduzierte Toleranz, kann auftreten (Fent, 2003).

Vier Phasen kennzeichnen die Toxikokinetik von Fremdstoffen im Organismus: Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung. Sie alle sind für die Bioakkumulation und Toxizität von Chemikalien von Bedeutung. Die Membrangängigkeit ist eines der wichtigsten Kriterien für die Aufnahmefähigkeit und Verteilung der Fremdstoffe im Organismus. Lipophile

Stoffe gelangen leicht mittels passiver Diffusion durch den Lipidanteil von Zellmembranen ins Blut und werden so schnell im Organismus verteilt. Lipide und lipidhaltige Organe (z.B. zentrales und peripheres Nervensystem) sind die primären Speicherorte organischer Chemikalien.

Im Fremdstoffmetabolismus werden toxische Substanzen entgiftet und zu polaren Metaboliten umgewandelt (Biotransformation), damit sie ausgeschieden werden können. In manchen Fällen führt der Metabolismus aber zur Bildung von toxischen Produkten, welche erst die schädlichen Wirkungen erzeugen (so genannte Bioaktivierung). Im Metabolismus von Schadstoffen ist die Bildung freier Radikale mit hoher chemischer Reaktivität ein bedeutender toxikologischer Wirkungsmechanismus. Dieser Prozess ist eine unerwünschte Folge der Biotransformation. Freie Sauerstoff-Radikale können aber ebenfalls zur Bioaktivierung beitragen.

Bei der Elimination von Fremdstoffen ist die passive Diffusion wichtigster Transportprozess. Die Eliminationsrate organischer Chemikalien sinkt mit zunehmender Lipophilie. Stoffe, die nur langsam eliminiert werden, können hohe Körperkonzentrationen mit entsprechend langer Wirkzeit haben. Bei andauernder Belastung stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Resorptions- und Eliminationsprozess ein. Bei langsamer oder fehlender Elimination kommt es zur Bioakkumulation (= Anreicherung von Fremdstoffen im Organismus). Die Bioakkumulation nimmt zu mit der Lipophilie des Fremdstoffes und dem Lipidgehalt des Organismus¹ (Fent, 2003).

Folgende Entgiftungs-, Reparatur- und Schutzprozesse sind für den Schutz der Zelle u.a. von Bedeutung: DNA-Reparaturprozesse zum Schutz der genetischen Information, Entgiftungsprozesse wie die Induktion von CYP (Cytochrom P₄₅₀-abhängige Monooxygenasen) und Phase-II-Enzymen, Schutzreaktionen der Zelle gegenüber oxidativem Stress, Induktion von Metallothionein und Stressproteinen (Fent, 2003).

Risikoabschätzungen an menschlichen Populationen sind wegen bedeutender genetischer Unterschiede (z.B. individuelle Ausstattung mit Isoenzymen der Cytochrom P₄₅₀-Familie oder mit Glutathion-S-Transferasen) problematisch (Mayer & Stevens, 1998; Kuklinski, 1999).

2. Nerven- und sensorisches System

Zum Verständnis neurotoxischer Effekte auf die Funktion und Struktur des ZNS müssen morphologische und funktionelle Voraussetzungen sowie Kenntnisse über die Entwicklung und Regeneration des Nervengewebes berücksichtigt werden. Wichtige allgemein gültige Besonderheiten des Nervensystems sind die Blut-Hirn-Schranke, der Energiebedarf, die neuronale Vernetzung, die Rolle der Lipide und die synaptische Transmission sowie die eingeschränkte Regenerationsfähigkeit von Neuronen. Alle Teile des zentralen und peripheren Nervensystems sind potenzielle Ziel- und Wirkorte von Schadstoffen. Die Membranoberfläche des gesamten Neurons dient der Transduktion und Integration der an den Synapsen aufgenommenen Signale und ist daher von entscheidender funktioneller Bedeutung (Anthony et al., 2001; Fent, 2003; Andreas & Ray, 2004).

Die Schädigungen der Nervenzellen werden nach betroffenen Zellanteilen klassifiziert und müssen von Schäden an der Myelinscheide unterschieden werden. Die Verwundbarkeit kann mit der Zeit, dem funktionellen Status und mit dem Zelltyp variieren. Das kann zu unerwarteten Interaktionen führen, wie an Ratten nachgewiesen wurde, die einer ansteigenden Beschallung nur eines Ohres während der Intoxikation mit Metronidazol oder Dinitrobenzol ausgesetzt waren. Sie wiesen danach Läsionen der Hörbahn der stimulierten Seite in korrespondierender Schwere auf. In ähnlicher Weise wurden größere Schäden im motorischen Areal des Hirnstamms bei Dinitrobenzolvergiftung und gleichzeitig gesteigerter motorischer Aktivität beobachtet. Solche Läsionen werden als gebrauchsbahngängig bezeichnet. Es konnte festgestellt werden, dass Blei- oder Thalliumneuropathien sich häufiger im dominanten Arm manifestieren und durch Toluol oder Schwefelkohlenstoff hervorgerufene Ohrtoxizität sich in lauten Arbeitsbereichen stärker ausbildet.

Die Blut-Hirn-Schranke schließt diejenigen wasserlöslichen Moleküle, die nicht über ein eigenes spezifisches Transportsystem verfügen, vom Transport in das ZNS aus, gestattet aber lipophilen Molekülen einzudringen. Zusätzlich werden Fremdstoffe in Endothelien und Astrozyten metabolisiert. Die Blut-Hirn-Schranke hat Lücken an den Grenzen des ZNS, in den Dorsalwurzelganglien und autonomen Ganglien, und

¹ Fische mit hohem Fettgehalt wie z.B. Aal, Lachs und Hering weisen höhere Gehalte an persistenten Fremdstoffen auf als andere Fische (Fent, 2003, S. 189).

auch in jenen Hirngebieten, die in direktem Kontakt mit dem Blut stehen bzw. deren Kapillargefäße ohne Gliabdeckung sind. Fremdstoffe können die Blut-Hirn-Schranke direkt oder indirekt zerstören.

Die Blut-Hirn-Schranke ist zum Zeitpunkt der Geburt unvollständig. Daher ist das sich entwickelnde Gehirn verwundbarer gegenüber Substanzen (z.B. proteingebundenem anorganischen Blei), die normalerweise durch die Blut-Hirn-Schranke ausgeschlossen werden. Eine Störung der neuronalen Teilung, Migration, Konnektivität und Myelinisierung kann während der frühen Entwicklung hervorgerufen werden sowie bleibende funktionelle Defizite und vermindertes Hirngewicht zur Folge haben (Andreas & Ray, 2004).

*

Literatur

- Albertson, T. E., Walby, W. F., Stark, L. G., Joy, R. M. (1997). The Effects of Lindane and Long-Term Potentiation (LTP) on Pyramidal Cell Excitability in the Rat Hippocampal Slice. *Neurotoxicology* 18, 2, 469-478.
- Alsen-Hinrichs, C., Bauer, A. (1999). Neurotoxische Verletzungen in der Umweltmedizin. In Fraktion der SPD im Deutschen Bundestag (Hrsg.), *Umweltbelastungen und Gesundheit* (pp. 27-46). Bonn.
- Andreas, K., Ray, D. E. (2004). Nervensystem. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 461-490). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Anthony, D. C., Montine, T. J., Valentine, W. M., Graham, D. G. (2001). Toxic Responses of the Nervous System. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 535-564). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Apfelbach, R., Engelhart, A., Behnisch, P., Hagenmaier, H. (1998). The olfactory system as a portal of entry for airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) to the brain? *Arch. Toxicol.* 72, 5, 314-317.
- Arvidson, B. (1992). Inorganic mercury is transported from muscular nerve terminals to spinal and brain stem motor neurons. *Muscle Nerve* 15, 10, 1089-1094.
- Ashford, N., Miller, C. (1998). *Chemical Exposures. Low Levels and High Stakes*. New York u.a.: John Wiley & Sons, Inc.
- Astrand, I. (1983). Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In Fiserova-Bergnerova, V. (ed.), *Modeling of Inhalation Exposure to Vapors: Uptake, Distribution, and Elimination* (pp. 107-130). Vol. II. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Atchison, W. D., Hare, M. F. (1994). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity. *FASEB J.* 8, 9, 622-629.
- Balbus-Kornfeld, J. M., Stewart, W., Bolla, K., Schwartz, B. (1995). Cumulative Exposure to Inorganic Lead and Neurobehavioural Test Performance in Adults: an Epidemiological Review. *Occup. Environ. Med.* 52, 2-12.
- Bartenstein, P., Grünwald, F., Herholz, K., Kuwert, T., Tatsch, K., Sabri, O., Weiller, C., (1999). Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei der sogenannten „Multiple Chemical Sensitivity“ (MCS). *Nuklearmedizin* 38, 297-301.
- Besser, R., Krämer, G., Thümler, R., Bohl, J., Gutmann, L., Hopf, H. C. (1987). Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome. *Neurology* 37, 945-950.
- Binding, N., (2004). Umweltgifte im Gehirn: Insektizide. Vortrag anlässlich der Lehrerfortbildung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft. Universität Münster.
- Bleeker, M., Lindgren, K. N., Ford, D. P. (1997). Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. *Neurology* 48, 639-645.
- Bleeker, M., McNeill, F. (1995). Relationship between Bone Lead and other Indices of Lead Exposure in Smelter Workers. *Toxicol. Lett.* 77, 241-248.
- Bolt, H. M. (1998). Halogenkohlenwasserstoffe. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 403-412). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Bornhäuser, A. (2002). Gesundheit fördern – Tabakkonsum verringern: Handlungsempfehlungen für eine wirksame Tabakkontrollpolitik in Deutschland. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.
- Bouldin, T. W., Goines, N. D., Bagnell, C. R., Krigman, M. R. (1981). Pathogenesis of trimethyltin neuronal toxicity: Ultrastructural and cytochemical observations. *Am J. Pathol.* 104, 237-249.
- Brodde, K. (1998). Die Chemie, die nicht stimmt. *Greenpeace Magazin* 6, 16-27.
- Bruckner, J. V., Warren, D. A. (2001). Toxic Effects of Solvents and Vapors. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 869-916). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Brust, J. C. M. (2000). Nicotine. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 860-862). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Büsselberg, D. (2004). Umweltgift im Gehirn: Schwermetalle. Vortrag anlässlich der Lehrerfortbildung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft. Universität Münster.
- Burbacher, T. M. (1993). Neurotoxic effects of gasoline and gasoline constituents. *Environ. Health Perspectives Suppl.* 101 (Suppl. 6), 133-141.
- Burbacher, T. M., Sackett, G. P., Mottet, N. K. (1990). Methylmercury effects on the social behavior of Macaca fascicularis. *Neurotoxicol. Teratol.* 12, 65-71.
- Cahill, L., McGaugh, J. L. (1996). Modulation of memory storage. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2, 2, 237-242.
- Cahill, L., Haier, R. J., White, N. S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., Potkin, S. G., Alkire, M. T. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem.* 75, 1, 1-9.
- Chang, L. W., Dyer, R. S. (eds.) (1995). *Handbook of Neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker.
- Chang, L. W., Verity, M. A. (1995). Mercury neurotoxicity: Effects and mechanisms. In Chang, L. W., Dyer, R. S. (eds.), *Handbook of Neurotoxicology* (pp. 31ff). New York: Marcel Dekker.
- Cheung, M. K., Verity, M. A. (1985). Experimental methyl mercury neurotoxicity: Locus of mercurial inhibition of brain protein synthesis in vivo and in vitro. *J. Neurochem.* 44, 1799-1808.
- Choi, B. H. (1991). Effects of methyl mercury on neuroepithelial germinal cells in the developing telencephalic vesicles of mice. *Acta Neuropathol.* 81, 359.
- Choi, B. H., Lapham, L. W., Amin-Zaki, L., Saleem, T. (1978). Abnormal neuronal migration, deranged cerebro-cortical organization, and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain: A major effect of methyl mercury poisoning in utero. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37, 719.
- Classen, H.-G. (2004). Lebensmitteltoxikologie. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 1135-1150). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Cojocel, C. (2004). Niere. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 329-364). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Colborn, T., Dumanoski, D., Myers, J. P. (1997). *Our Stolen Future*. New York: Plume, Penguin Group.
- Cranmer, J. M. (1986). Proceedings of the workshop on neurobehavioral effects of solvents. *Neurotoxicology* 7, 1-95.
- Crofton, K. M., Sheets, L. P. (1989). Evaluation of sensory system function using reflex modification of the startle response. *J. Am. Coll. Toxicol.* 8, 199-211.
- Dauderer, M. (1990ff.). *Handbuch der Umweltgifte. Klinische Umwelttoxikologie für die Praxis*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft.
- Dauderer, M. (1995). *Umweltgifte*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft.
- Daniel, V., Huber, W., Bauer, K., Suesal, C., Conradt, C., Opelz, G. (2001). Associations of Blood Levels of PCB, HCHs, and HCB with Numbers of Lymphocyte Subpopulations, in Vitro Lymphocyte Response, Plasma Cytokine Levels, and Immunoglobulin Autoantibodies. *Environ. Health Perspectives* 109, 2, 173-178.
- Dankovic, D. A., Bailer, A. J. (1994). The impact of exercise and intersubject variability on dose estimates for dichloromethane derived from a physiologically based pharmacokinetic model. *Fund. Appl. Toxicol.* 17 (Suppl. 1), S57-S64.
- Dey, P. M., Polunas, M. A., Philbert, M. A., Reuhl, K. R. (1997). Altered expression of polysialylated NCAM in mouse hippocampus following trimethyltin administration. *Neurotoxicology* 18, 3, 633-643.
- Dieterich, M. (1998). Vestibuläres System und Neurotoxizität. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 165-179). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Drasch, G., Schupp, I., Riedl, G., Günther, G. (1992). Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dt. Zahnärztl. Ztschr.* 47, 490-496.
- Dyck, P. J. (ed.) (1993). *Peripheral Neuropathy*. Vol. 1 and 2. Philadelphia: W. B. Saunders & Co.
- Eaton, D. L., Klaassen, C. D. (2001). Principles of Toxicology. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 11-34). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Ecobichon, D. J. (2001). Toxic Effects of Pesticides. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 763-810). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Elsenhans, B. (2002a). Aluminium. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 227-231). Stuttgart: Thieme.
- Elsenhans, B. (2002b). Cadmium. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 188-193). Stuttgart: Thieme.
- Elsenhans, B., Hunder, G. (2002). Blei. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 183-188). Stuttgart: Thieme.
- Europäische Akademie für Umweltfragen, Tübingen (Hrsg.). (1997). *Fremdstoffe in Lebensmitteln: Zusätze, Verunreinigungen und Rückstände*. Stuttgart: S. Hirzel Verlag.
- Fabig, K. R. (1990). ZNS-Schäden durch Umweltgifte: SEPT. In: Dauderer, M., *Handbuch der Umweltgifte* (II-3.3.4: pp. 4-24). Landsberg: ecomed-Verlagsgesellschaft.
- Faroon, O., Jones, D., De Rosa, C. (2000). Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicol. Ind. Health* 16, 305-333.
- Fent, K. (2003). *Ökotoxikologie. Umweltchemie, Toxikologie, Ökologie*. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Flieger, A., Wittsiede, J., Winter, R., Wilhelm, M. (1999). Zur umweltmedizinischen Bewertung von polychlorierten Biphenylen im Blut von Personen mit hoher PCB-Exposition durch Raumluft. *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 39, 647-649.
- Fox, D. A. (1998). Sensory system alterations following occupational exposure to chemicals. In Manzo, L., Costa L. G. (eds.), *Occupational Neurotoxicology* (pp. 169-184). Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Fox, D. A., Boyes, W. K. (2001). Toxic Responses of the Ocular and Visual System. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 565-596). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Fraktion der SPD im Deutschen Bundestag (Hrsg.). (1999). *Umweltbelastungen und Gesundheit*. Bonn.
- Freundt, K. J. (1998). Kombination von neurotoxischen Fremdstoffen. Ein allgemeiner Überblick. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 193-197). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Göen, T., Schaller, K.-H., Ball, M., Drexler, H., Angerer, J. (1998). Risikoabschätzung langjähriger PCB-Innenraumexpositionen durch Humanbiomonitoring. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin* 201, 22-23.
- Gohlke, H., Meinertz, T., Gottwik, M. G., Becker, H.-J. (2003). Prävention: Rauchverbot in Schulen ist überfällig. *Dt. Ärzteblatt* 100, 39, A-2482.
- Gold, B. G., Schaumburg, H. H. (2000). Acrylamide. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 124-132). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Goyer, R. A., Clarkson, T. W. (2001). Toxic effects of metals. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 811-867). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Gregersen, P., Angelsø, B., Nielsen, T. E., Nørgaard, B., Uldal, C. (1984). Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: An occupational, neuropsychological and neurological investigation. *Am. J. Industrial Med.* 5, 2201-225.
- Gregus, Z., Klaassen, C. D. (2001). Mechanisms of Toxicity. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 35-82). New York u.a.: McGraw-Hill.

- Gross, R. (2002). Fehlversorgung mit Mikronährstoffen. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 303-308). Stuttgart: Thieme.
- Gurer, H., Ozgunes, H., Oztecan, S., Ercal, N. (1999). Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radical Biol. Med.* 27, 1-2, 75-81.
- Harris, C. H., Gulati, A. K., Friedman, M. A., Sickles, D. W. (1994). Toxic neurofilamentous axonopathies and fast axonal transport: V. Reduced bidirectional vesicle transport in cultured neurons by acrylamide and glycidamide. *J. Toxicol. Environ. Health* 42, 343-356.
- Hartwig, N. (1998). *Probiotics*. Solingen: Probiotic Fachverlag.
- Hennies, K., Neitzke, H.-P., Voigt, H. (2000). Mobilfunk und Gesundheit – Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes unter dem Gesichtspunkt des vorsorgenden Gesundheitsschutzes. Im Auftrag der T-Mobil. Hannover, April 2000.
- Herholz, K. (1998). PET und Neurotoxizität. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 273-284). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Heuser, G. (1999). Veränderte Gehirnaktivität nach neurotoxischer Exposition. *Zschr. Umweltmed.* 7, 1, 12-15.
- Heuser, G., Mena, I. (1998). NeuroSPECT in neurotoxic chemical exposure. Demonstration of long-term functional abnormalities. *Toxicology and Industrial Health* 14, 6, 813-827.
- Hill, H.-U. (o.J.). Akute und chronische toxische Wirkungen von Polychlorierten Biphenylen (PCB). Infoblatt Selbsthilfegruppe für Chemikaliengesundheit, Wiesbaden.
- IAEA (2001). IAEA Consultant Meeting on Nuclear Analytical and Isotope Techniques for Assessing Nutrition-Pollution Interactions. *SCN News*. 2001:21.
- IPS, Industrieverband Pflanzenschutz. (1982). *Wirkstoffe in Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln. Physikalisch-chemische und toxikologische Daten*. Offenbach: Pressehaus Binzverlag.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New Engl. J. Med.* 335, 11, 783-789.
- Jäger, W., Bull, R. J. (2004). Wasser. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 1115-1122). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Johanson, G., Filser, J. G. (1992). Experimental data from closed chamber gas uptake studies in rodents suggest lower uptake rate of chemical than calculated from literature values on alveolar ventilation. *Arch. Toxicol.* 66, 291-295.
- Kahl, R. (2004). Morphologie und Funktion der Leber. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 303-327). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kalberlah, F., Schulze, J., Hassauer, M., Oltmanns, J. (2002). *Toxikologische Bewertung polychlorierter Biphenyle (PCB) bei inhalativer Aufnahme*. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), Materialien Nr. 62, Essen.
- Katalyse e.V. – Institut für angewandte Umweltforschung (Hrsg.). (1990). *Was wir alles schlucken. Zusatzstoffe in Lebensmitteln*. Hamburg: Rowohlt Verlag.
- Katalyse e.V. – Institut für angewandte Umweltforschung (Hrsg.). (1991). *Kommt gar nicht in die Tüte. Lebensmittelverpackung und Müllvermeidung*. Köln: Verlag Kiepenheuer & Witsch.
- Kimbrough, R. D. (1995). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and human health: An update. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 25, 133-163.
- Kimbrough, R. D., Jensen, A. A. (eds.) (1989). *Halogenated Biphenyls, Terphenyls, Naphthalenes, Dibenzodioxins and Related Products*. New York: Elsevier.
- Klaassen, C. D. (ed.) (2001). *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. New York u.a.: McGraw-Hill.
- Köhrle, J. (2002). Jod. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 172-182). Stuttgart: Thieme.
- Kojda, G. (1997). *Pharmakologie/Toxikologie systematisch*. Bremen: UNI-MED Verlag.
- Köster, D. (2001). Während einer Schulsanierung erhobene PCB-Blutwerte bei Lehrern und Schülern – eine vergleichbare Untersuchung. *Umwelt – Medizin – Gesellschaft* 14, 4, 301-304.
- Kornfeld, M., Moser, A. B., Moser, H. W., Kleinschmidt-DeMasters, B., Nolte, K., Phelps, A. (1994). Solvent vapor abuse leukoencephalopathy. Comparison to adrenoleukodystrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53, 389-398.
- Koss, G., Schrenk, D., Wölflle, D. (2004). Polychlorierte Dioxine, Furane und Biphenyle. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 703-730). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kuklinski, B. (1999). Innenraumbedingte chemische Verletzungen und MCS an Hand von Beispielen. In Fraktion der SPD im Deutschen Bundestag (Hrsg.), *Umweltbelastungen und Gesundheit* (pp. 60-63). Bonn.
- Landrigan, P. (1989). Toxicity of Lead at Low Dose. *Brit. J. Industr. Med.* 46, 593-596.
- Langman, J. M. (1994). Xylene: its toxicity, measurement of exposure levels, absorption, metabolism and clearance. *Pathology* 26, 301-309.
- Laties, V., Merigan, W. H. (1979). Behavioral effects of carbon monoxide in animals and man. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19, 357-392.
- Leggett, R. (1993). An Age-Specific Kinetic Model of Lead. Metabolism in Humans. *Environ. Health Perspectives* 101, 598-616.
- Lichensteiger, W., Ribary, U., Schlumpf, M. et al. (1988). Prenatal adverse effects of nicotine on the developing brain. In Boer, G. J., Feenstra, M. G. P., Mirmiran, M. et al. (eds.), *Progress in Brain Research* (pp. 137-157). Vol. 73. Amsterdam: Elsevier.
- Lille, F., Margules, S. (1994). Effects of Occupational Lead Exposure on Motor and Somatosensory Evoked Potentials. *Neurotoxicology* 15, 3, 679-683.
- Liu, Y., Fechter, L. D. (1996). Comparison of the effects of trimethyltin on the intracellular calcium levels in spiral ganglion cells and outer hair cells. *Acta Otolaryngol.* 116, 417-421.
- Löffler, G., Petrides, P. E. (Hrsg.) (2003). *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin u. a.: Springer.
- Lof, A., Johanson, G. (1998). Toxicokinetics of organic solvents: A review of modifying factors. *Crit. Rev. Toxicol.* 28, 571-650.
- Löser, E. (2004). Kunststoffe. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 981-999). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lorscheider, F. L., Vimy, M. J., Summers, A. O., Zwiars, H. (1995). The dental amalgam mercury controversy – inorganic mercury and the CNS; genetic linkage of mercury and antibiotic resistances in intestinal bacteria. *Toxicology* 97, 1-3, 19-22.
- Lotti, M. (2000). Organophosphorus Compounds. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 897-925). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Lüllmann, H., Mohr, K. (1999). *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme.
- Manzo, L., Costa L. G. (eds.) (1998). *Occupational Neurotoxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.) (2004). *Lehrbuch der Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Marty, M. S., Atchison, W. D. (1997). Pathways mediating Ca²⁺ entry in rat cerebellar granule cells following in vitro exposure to methyl mercury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 147, 319-330.
- Maschewsky, W. (1996). *Handbuch Chemikaliennverträglichkeit (MCS)*. Hamburg: medi Verlagsgesellschaft.
- Massaro, E. J. (ed.) (2002). *Handbook of Neurotoxicology*. Totowa: Humana Press.
- Mayer, K., Stevens, A. (1998). Zentrales Nervensystem und Neurotoxizität. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 127-147). Stuttgart: Gentner Verlag.
- McIntosh, M. J., Meredith, P. A., Moore, M. R., Goldberg, A. (1989). Action of lead on neurotransmission in rats. *Xenobiotica* 19, 101-113.
- Mersch-Sundermann et al. (1996): Das kogenotoxische Potential von PCB-Gemischen aus kindlichem Fettgewebe. *Gesundheitswesen* 58, 400-405.
- Mølhav, L., Bach, B., Pedersen, O. F. (1986). Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds. *Environment International* 12, 167-175.
- Mutter, J. (2001). *Amalgam – Risiko für die Menschheit*. Weil der Stadt: NaturaViva Verlags GmbH.
- Muttray, A., Konietzko, H. (1998). Vestibuläres System und Neurotoxizität. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 149-163). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Nasterlack, M., Dietz, M. C., Triebig, G. (1998). Alipathische Kohlenwasserstoffe. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 367-380). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Needleman, H. L. (1989). The persistent threat of lead: A singular opportunity. *Am. J. Public. Health* 79, 643-645.
- Needleman, H. L. (1994). Childhood lead poisoning. *Curr. Opin. Neurol.* 7, 187-190.
- Needleman, H. L., Gatsonis, C. A. (1990). Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA* 263, 673-678.
- Needleman, H. L., Schell, A., Bellinger, D. et al. (1990). Long-term effects of childhood exposure to lead at low dose: An eleven-year follow-up report. *New Engl. J. Med.* 322, 82-88.
- Neisel, F., von Manikowsky, S., Schümann, M., Feindt, W., Hoppe, H.-W., Melchior, U. (1999). Humanes Biomonitoring auf Polychlorierte Biphenyle bei 130 in einer Grundschule exponierten Personen. *Das Gesundheitswesen* 61, 137-150.
- Omata, S., Hirakawa, E., Daimon, Y. (1982). Methyl mercury-induced changes in the activities of neurotransmitter enzymes in nervous tissues of the rat. *Arch. Toxicol.* 51, 285-289.
- Orbaek, P., Nise, G. (1989). Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am J. Ind. Med.* 16, 67-77.
- Otto, D. A., Fox, D. A. (1993). Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology* 14, 191-208.
- Padilla, S., Atkinson, M. B., Breuer, A. C. (1993). Direct measurement of fast axonal organelle transport in the sciatic nerve of rats treated with acrylamide. *J. Toxicol. Environ. Health* 39, 429-445.
- Pahwa, R., Kalra, J. (1993). A critical review of the neurotoxicity of styrene in humans. *Vet. Hum. Toxicol.* 35, 516-520.
- Patandin, S., Erdmann, W., Sauer, P. J. J., Weisglas-Kuperus, N. (1999). Umweltbedingte Belastungen mit PCB und Dioxinen: Folgen für das Wachstum und die Entwicklung von Kindern im frühen Lebensalter. *medizin umwelt gesellschaft* 12, 2, 124-127.
- Patterson, J. E., Weißberg, B., Dennison, P. J. (1985). Mercury in human breath from dental amalgam. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 34, 459-468.
- Petrides, P. E. (2003). Spurenelemente. In Löffler, G., Petrides, P. E. (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (pp. 697-720). Berlin u. a.: Springer.
- Pitten et al. (2000) ...
- Rabinowitz, M. (1991). Toxicokinetics of Bone Lead. *Environ. Health Perspectives* 91, 33-37.
- Reichel, G., Neundörfer, B. (1996). Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. *Dtsch. Ärzteblatt* 93, 15, 686-690.
- Reitz, R. H., McDougal, J. N., Himmelstein, M. W. et al. (1988). Physiologically-based pharmacokinetic modeling with methylchloroform: Implications for interspecies, high dose/low dose, and dose route extrapolations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95, 185-199.
- Reuhl, K. R., Gilbert, S. G., Mackenzie, B. A., Mallet, J. E., Rice, D. C. (1985). Acute trimethyltin intoxication in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 436-452.
- Reuhl, K. R., Rice, D. C., Gilbert, S. G., Mallet, J. (1989). Effects of chronic developmental lead exposure on monkey neuroanatomy: Visual system. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 501-509.
- Ribas-Fitó, N., Sala, M., Kogevinas, M., Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J. epidemiol. com. health* 55, 8, 537-546.
- Rice, D. C. (2001). Relationship between measures of exposure to PCBs/Dioxins and behavioural effects in recent developmental studies. *Human and Ecological Risk Assessment* 7, 1059-1077.
- Richter, E., Scherer, G. (2004). Aktives und passives Rauchen. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 897-918). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Riess, J. A., Needleman, H. L. (1992). Cognitive, neural and behavioral effects of low-level lead exposure. In Isaacson, R. L., Jensen, K. F. (eds.), *The vulnerable brain and environmen-*

- tal risks (pp. 111-126). Vol. 2: Toxins in Food. New York: Plenum Press.
- Robertson, L. W. (1993). *Mechanisms of carcinogenesis – Halogenated Biphenyls*. Crisp Data Base National Institute of Health, US Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Rosengren, L. E., Haglid, K. G. (1989). Long-term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein. (GFA) and S-100. *Brit. J. Ind. Med.* 46, 316-320.
- Rozman, K. K., Klaassen, C. D. (2001). Absorption, Distribution, and Excretion of Toxicants. In Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons* (pp. 107-132). New York u.a.: McGraw-Hill.
- Sandi, C., Merion, J. J., Cordero, M. I., Touyart, K., Venero, C. (2001). Effects of chronic stress on contextual fear conditioning and the hippocampal expression of the neural cell adhesion molecule, its polysialylation, and L1. *Neuroscience* 102, 2, 329-339.
- Safe, S. (1989). Polyhalogenated aromatics: Uptake, disposition and metabolism. In Kimbrough, R. D., Jensen, A. A. (eds.), *Halogenated Biphenyls, Terphenyls, Naphthalenes, Dibenzodioxins and Related Products* (pp. 1131ff). New York: Elsevier.
- Sawky Hafez Habash, H. (2001). Mehr als das Kriterium Tod. *Ztschr. Umweltmed* 9, 4, 225-227.
- Schäfer, S. G., Elsenhans, B., Forth, W., Schümann, K. (2004). Metalle. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp.763-820). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Schantz, S. L., Seo, B.-W., Wong, P. W., Pessah, I. N. (1996). Long-Term Effects of Developmental Exposure to 2,2',3,5',6-Pentachlorobiphenyl (PCB 95) on Locomotor Activity, Spatial Learning and Memory and Brain Ryanodine Binding. *Neurotoxicology* 18, 2, 457-468.
- Schaumburg, H. H. (2000). Polychlorinated Biphenyls. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 1013-1015). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Schaumburg, H. H., Spencer, P. S. (2000). Organic Solvent Mixtures. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 894-897). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Schiele, R. (1998). Quecksilber. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 345-363). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Schiwara, H.-W., Kunz, J., Köster, H. D., Wittke, J. W., Geritzen, A. (1999). *Umweltmedizinische Analysen*. Bremen.
- Schneider, F. J. (2003). Zur Bedeutung der Ernährung für das Gehirn als „Generator und Rezeptor“ im (Leistungs-)Sport. Teil 1: Einführung. *Leistungssport* 33, 2, 10-15.
- Schümann, K., Anke, M. (1999). Mengenelemente. In Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, C., Stähelin, H. B. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin* (pp. 167-172). Stuttgart: Thieme.
- Schwartz, J., Otto, D. (1991). Lead and minor hearing impairment. *Arch. Environ. Health* 46, 300-306.
- Schweinsberg, F. (2002). Quecksilber. In Biesalski, H. K., Köhrle, J., Schumann, K. (Hrsg.), *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe* (pp. 199-209). Stuttgart: Thieme.
- Seegal, R. F., Bush, B., Brosch K. O. (1994). Decreases in dopamine concentrations in adult, nonhuman primate brain persist following removal from polychlorinated biphenyls. *Toxicology* 86, 1-2, 71-87.
- Seegal, R. F., Bush, B., Shain, W. (1990). Lightly chlorinated ortho-substituted PCB congeners decrease dopamine in non-human primate brain and in tissues culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106, 136-144.
- Solecki, R., Pfeil, R. (2004). Biozide und Pflanzenschutzmittel. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 657-701). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Spencer, P. S. (2000). Biological Principles of Chemical Neurotoxicity. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 3-54). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.) (2000). *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (1985). Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. *Scand. J. Work, Environ. Health* 11, Suppl. 1, 53-60.
- Stein, J., Schettler, T., Wallinga, D., Valenti, M. (2002). In harm's way: toxic threats to child development. Cambridge, Mass., Greater Boston Physicians for Social Responsibility (GBPSR). *J. developmental behavioural pediatrics (JDBP)* 23 (1 Suppl.), S13-S22.
- Suchenwirth, R. H. R., Dunkelberg, H. (1998). Polychlorierte Biphenyle in Innenräumen. Humanbiomonitoring bei erhöhten Raumluftwerten. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin* 201, 14-15.
- Szinicz, L. (1998). Kohlenmonoxid. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 435-454). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Thole, H. H. (2004). Endokrine Modulatoren. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 641-655). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thomas, M. J., Thomas, J. A., Thole, H. H. (2004). Endokrine Systeme – Nebennierenrinde, Schilddrüse und Pankreas. In Marquardt, H., Schäfer, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie* (pp. 545-556). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Tilson, H.A., Jacobson, J. L., Rogan, W. J. (1990). Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross species comparison. *Neurotoxicol. Teratol.* 12, 239-248.
- Tilson, H. A., Harry, G. J. (eds.) (1999). *Neurotoxicology*. Philadelphia: Taylor & Francis.
- Tilson, H. A., Kodavanti, P. R. S. (1998). The Neurotoxicity of Polychlorinated Biphenyls. *Neurotoxicology* 19, 4-5, 517-526.
- Triebig, G. (1998). Aromatische Kohlenwasserstoffe. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 381-402). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.) (1998). *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin*. Stuttgart: Gentner Verlag.
- van Baak, M. A. (1990). Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 19, 32-43.
- Vécsei, C., Jahn, O., Wolf, C., Rüdiger, H. W. (1998). Blei. In Triebig, G., Lehnert, G. (Hrsg.), *Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin* (pp. 303-343). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Verity, Am A., Sarafian, T. A. (2000). Mercury and Mercury Compounds. In Spencer, P. S., Schaumburg, H. H. (eds.), *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (pp. 763-770). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Vroom, F. Q., Greer, M. (1972). Mercury vapor intoxication. *Brain* 95, 305-318.
- Walkowiak, J., Wiener, J.-A., Fastenabend, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Steingruber, H.-J., Wundram, S., Winneke, G. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *The Lancet* 358, 9293, 1602-1607.
- Waller, S. C., He, Y. A., Harlow, G. R., He, Y. Q., Mash, E. A., Halpert, J. R. (1999). 2,2',3,3',6,6'-hexachlorobiphenyl hydroxylation by active site mutants of cytochrome P450 2B11. *Chem. Res. Toxicol.* 12, 8, 690-699.
- Williams, C. (1997). *Terminus brain: the environmental threats to human intelligence*. London: Cassell.
- Windebank, A. J. (1993). Metal neuropathy. In Dyck, P. J. (ed.), *Peripheral Neuropathy* (pp. 1549ff). Philadelphia: W. B. Saunders & Co.

*

Der Autor

Dr. Franz J. SCHNEIDER, M.A., Gymnasiallehrer für Englisch und Sport; Interessenschwerpunkte: Sportmedizin, Trainings- und Bewegungslehre, Sportpädagogik und -didaktik, Neurodidaktik; Lehrbeauftragter des Instituts für Sportwissenschaft der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
 Anschrift: Dr. Franz J. Schneider M.A., Marienhof, 53501 Grafschaft-Vettelhoven
 E-Mail: franzschneider@t-online.de